

**THIS PAGE IS INSERTED BY OIPE SCANNING
AND IS NOT PART OF THE OFFICIAL RECORD**

Best Available Images

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

BLACK BORDERS

TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT

BLURRY OR ILLEGIBLE TEXT

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLORED PHOTOS HAVE BEEN RENDERED INTO BLACK AND WHITE

VERY DARK BLACK AND WHITE PHOTOS

UNDECIPHERABLE GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE THE BEST AVAILABLE
COPY. AS RESCANNING *WILL NOT*
CORRECT IMAGES, PLEASE DO NOT
REPORT THE IMAGES TO THE
PROBLEM IMAGE BOX.**

Val Asp Asp Thr Gln Phe Leu Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ile Pro
 50 55 60
 Arg Met Glu Pro Arg Glu Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Gln Tyr
 65 70 75 80
 Trp Glu Trp Thr Thr Gly Tyr Ala Lys Ala Asn Ala Gln Thr Asp Arg
 85 90 95
 Val Ala Leu Arg Asn Leu Leu Arg Arg Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly
 100 105 110
 Ser His Thr Leu Gln Gly Met Asn Gly Cys Asp Met Gly Pro Asp Gly
 115 120 125
 Arg Leu Leu Arg Gly Tyr His Gln His Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr
 130 135 140
 Ile Ser Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Val
 145 150 155 160
 Ala Gln Ile Thr Gln Arg Phe Tyr Glu Ala Glu Glu Tyr Ala Glu Glu
 165 170 175
 Phe Arg Thr Tyr Leu Glu Gly Glu Cys Leu Glu Leu Leu Arg Arg Tyr
 180 185 190
 Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Ala Asp Pro Pro Lys Ala
 195 200 205
 His Val Ala His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys
 210 215 220
 Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg
 225 230 235 240
 Asp Gly Glu Glu Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro
 245 250 255
 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser
 260 265 270
 Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro
 275 280 285
 Gln Pro Leu Ile Leu Arg Trp Glu Gln Ser Pro Gln Pro Thr Ile Pro
 290 295 300
 Ile Val Gly Ile Val Ala Gly Leu Val Val Leu Gly Ala Val Val Thr
 305 310 315 320
 Gly Ala Val Val Ala Ala Val Met Trp Arg Lys Lys Ser Ser Asp Arg
 325 330 335
 Asn Arg Gly Ser Tyr Ser Gln Ala Ala Val Thr Asp Ser Ala Gln Gly
 340 345 350
 Ser Gly Val Ser Leu Thr Ala Asn Lys Val
 355 360

【0055】

<;210>; SEQ ID No:5

<;211>; 274

<;212>; PRT

<;213>; human

<;400>; 5

Gly Ser His Ser Leu Arg Tyr Phe Ser Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly

1

5

10

15

健常者24	男	38	-	-	×
健常者25	女	25	-	-	×
健常者26	男	38	-	-	×
健常者27	女	34	-	-	×

注) 癌患者: 検査以前に癌の診断が確定している被験者。

健常者: 検査以前に癌と診断されることがない被験者。

-: 未検査。

【0048】表1に示したように、癌患者35例中16例の血清中に抗HLA-F抗体が検出され、検出率は45.7%であった。抗HLA-F抗体が検出されなかった癌患者は、血清中の抗HLA-F抗体のほぼ全量が自分の癌細胞が産生する癌細胞特異的HLA-F抗原で中和されているために、検出されなかったものと考えられる。抗HLA-F抗体が検出された癌患者16例の診断名から明らかなように、様々な臓器の癌について抗HLA-F抗体を検出できたことから、本発明の癌細胞特異的HLA-F抗原は癌に共通的な抗原性を有することがわかる。

【0049】一方、正常対象者は一例(健常者21)で抗HLA-F抗体が検出されたが、この被験者は本検査後に内視鏡等による精密検査を受診した結果、S状結腸

癌であることが判明した。しかしこの被験者の血清を用いて大腸癌のマーカであるCEA及びCA19-9で検査を行ったところ、いずれも陰性であった。

【0050】

【発明の効果】本発明の癌細胞特異的HLA-F抗原は癌細胞が特異的かつ一般的に産生する新規抗原物質であり、またこの癌細胞特異的HLA-F抗原に対して産生される抗HLA-F抗体を被験者の体液中より検出することによって、臓器や発癌の原因の違いに関わらず癌細胞の存在を調べることができる。さらに、既存の腫瘍マーカーを用いた検査では見落とされるような早期の癌も発見できる可能性が高い。

【0051】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<;110>; K. EGAWA et. al.

<;120>; Cancer cell specific HLA-F antigen and diagnostic method of cancer by using thereof

<;130>; MED1001

<;160>; 6

<;210>; SEQ ID No:1

<;211>; 1089

<;212>; DNA

<;213>; human

<;400>; 1

```

atggcgcccc gaagcctcct cctgctgctc tcaggggccc tggccctgac cgatacttgg 60
gcgggctccc actccttgag gtatttcage accgctgtgt cgcggcccgg ccgcggggag 120
ccccgtaca tcgccgtgga gtacgtagac gacacgcaat tcctgcggtt cgacagcgac 180
gccgcgattc cgaggatgga gccgcgggag ccgtgggtgg agcaagaggg gccgcagtat 240
tgggagtgga ccacagggtg cgccaaggcc aacgcacaga ctgaccgagt ggccttgagg 300
aacctgctcc gccgtacaa ccagagcgag gctgggtctc acacctcca gggaatgaat 360
ggctgcgaca tggggcccca cggacgcctc ctcccgsggt atcaccagca cgcgtacgac 420
ggcaaggatt acatctccct gaacaggagc ctgcgctcct ggaccgcggc ggacaccgtg 480
gtcagatca cccagcgctt ctatgaggca gaggaatatg cagaggagt caggacctac 540
ctggaggcgc agtgccctgga gttgctccgc agatacttgg agaattggaa ggagacgcta 600
cagcgcgcag atcctccaaa ggcacacgtt gcccaccacc ccatactga ccatgaggcc 660
acctgaggt gctgggccc gggtttctac cctgcggaga tcacgtgac ctggcagcgg 720
gatggggagg aacagaccca ggacacagag cttgtggaga ccaggcctgc aggggatgga 780
accttcaga agtgggccc tgttgtgttg ctttctggag aggaacagag atacacatgc 840
catgtgcagc acgaggsgct gcccagcccc ctatccctga gatgggagca gtctccccag 900
cccaccatcc ccacgtggg catcgttgtt ggccttgttgc tccttgagc tgttgtcact 960
aaagctatga taactactat gatctggagg aagaaagact caatataaaa caaaggagac 1020

```

解されなかった分子量31KDのバンドの他に、29KD、18KD、13KDのバンドを確認した。これらのアミノ酸配列を解析した結果、いずれもHLA-F遺伝子産物であることが確認された。

【0039】(3) ウエスタンブロット法による抗HLA-F抗体の検出

SDS-PAGEにより分画した癌細胞特異的HLA-F抗原を、クリアブロットP膜(ATT0社製)にブロッティングし、1%ウシ胎児血清アルブミン(BSA)と5%スキムミルクとを含むPBSでブロッキングし、癌検出体である抗HLA-F抗体検出用フィルターを得た。

【0040】一次抗体として被験者52例(癌患者32例および健常者20例)の100 μ lの血清をT-PBSで10倍希釈したものに上記の方法で作製した抗HLA-F抗体検出用フィルターを浸して37℃で90分間反応させた。これをT-PBSでよく洗浄した後、二次抗体としてアルカリフォスファターゼ標識した抗ヒトIgGウサギ抗体(プロメガ社製)0.2 μ gを含む1mlのT-PBSに浸して37℃で90分間反応させた。これをT-PBSでよく洗浄した後、アルカリフォスファターゼ発色試薬ProtoBlot Western Blot AP System(Pro omega 社製)と反応させた。

【0041】(4) 癌の診断

抗HLA-F抗体検出用フィルターの発色を観察し、分子量31KD、29KD、18KD、13KDのバンドいずれか1つ以上に発色が認められた被験者の血清中には抗HLA-F抗体が存在し、その被験者には癌細胞が存在すると診断した。

【0042】(3)の方法で処理した抗HLA-F抗体検出用フィルターの発色を観察した結果を表1に示す。分子量31KD、29KD、18KD、および13KDのいずれか1つのバンドに発色が認められた場合を○、2つ以上のバンドに発色が認められた場合を◎、いずれのバンドにも発色が認められなかった場合を×と判定した。

【0043】実施例2

実施例1(2)において、ヒスチジンタグ遺伝子とHLA-F cDNA断片との間にエンテロキナーゼ認識配列

をコードする塩基配列を挿入する代わりに、ファクターXa認識配列Ile-Glu-Gly-Argをコードする塩基配列5'-ATCGAGGGCAGA-3'を挿入し、発現した融合タンパクをRestriction Protease Factor Xa(Protein Engineering Technology ApS社)で処理した以外は実施例1と同様にして癌細胞特異的HLA-F抗原の精製を行った。得られた癌細胞特異的HLA-F抗原をSDS-PAGEで解析したところ、明確なバンドとして分子量31KD、29KDのバンドを確認した。

【0044】被験者52例(癌患者32例、健常者20例)について実施例1と同様に抗HLA-F抗体の検出、および癌の診断を行った。抗HLA-F抗体検出用フィルターの発色を観察した結果を表1に示す。分子量29KDのバンドに発色が認められた場合を○、29KDのバンドに発色が認められなかった場合を×と判定した。

【0045】実施例3

実施例1(1)と同様に培養癌細胞からのHLA-F cDNAの調製を行い、得られたHLA-F cDNAをグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)発現ベクターに挿入した組み換えプラスミドで大腸菌(E. coli JM109株)を形質転換してGSTとHLA-F断片との融合タンパクを得た。これをSDS存在下に可溶化し、スロビンでGSTとHLA-F断片とを切断して癌細胞特異的HLA-F抗原を得た。得られた癌細胞特異的HLA-F抗原をSDS-PAGEで解析したところ、GSTの27.5KDのバンド、HLA-F断片の25KDのバンドを確認した。

【0046】被験者20例(癌患者13例、健常者7例)について実施例1と同様に抗HLA-F抗体の検出、および癌の診断を行った。被験者の血清中に混在する大量の抗大腸菌抗体のために、結果はやや不鮮明であったが、抗HLA-F抗体検出用フィルターの発色を観察した結果を表1に示す。分子量25KDのバンドに明確な発色が認められた場合を◎、25KDのバンドに発色が認められなかった場合を×と判定した。結果を表1に示す。

【0047】

表1 抗HLA-F抗体の検出

被験者(癌患者の病名)	性別	年齢	判定		
			実施例1	実施例2	実施例3
癌患者1 (肝細胞癌)	男	53	○	○	○
癌患者2 (胃癌)	男	59	○	○	○
癌患者3 (肝細胞癌)	女	62	○	○	×
癌患者4 (乳癌)	女	65	◎	○	○
癌患者5 (肺癌)	男	46	×	×	×
癌患者6 (卵巣癌)	女	63	×	×	×
癌患者7 (子宮癌)	女	44	○	○	○

的HLA-F抗原のアミノ酸配列が、種の相同性や突然変異によってその特性に変化を与えないで、その一部が、置換、欠失、付加されることがあり、そのようなアミノ酸配列をコードするDNAも本発明の特性に本質的な影響を与えない限り本発明の範囲である。

【0019】HLA-F遺伝子の発現は、例えばJ. M. Houghanらが開示した方法(J. Immunology, Vol. 149, pp. 668 (1992))によりHLA-FのmRNAの存在を検出することにより確認することができる。本発明はこの遺伝子の産物であるHLA-F抗原に対する免疫反応の結果生じたHLA-F抗体を検出すれば癌細胞の存在が検出できることを発明したものである。

【0020】癌細胞特異的HLA-F抗原の調製は、大量培養された癌細胞から抗HLA-F抗体に対して抗原性を有するペプチドを分画し、既知の方法で直接精製する方法、HLA-F遺伝子又はHLA-F cDNAを用いた遺伝子組み換え体を発現させて精製する方法等がある。HLA-F遺伝子又はHLA-F cDNAは、これらの遺伝子を単独で含む形質転換体を作製しても良いが、発現ペプチド由来のアミノ酸配列との融合蛋白質として発現させる方が有利な場合がある。そのような場合は、特定のタンパク質分解酵素を用いてその酵素の認識部位を分解して、発現ペプチド由来のアミノ酸を除去するように設計する。以下HLA-F cDNAを用いた遺伝子組み換え体を発現させてHLA-F抗原を調製する方法について説明する。

【0021】(a) cDNAの合成

ヒトの癌細胞、例えばヒト骨髄性白血病細胞HL-60 (詳細は、Cancer, Vol. 28, pp. 1300-1310 (1968))、U937 (J. Exp. Med., Vol. 143, pp. 1528-1533 (1976))に記載される。本発明はこれらの文献を引用し、本明細書の内容とする。)等を培養したのからmRNAを抽出し、逆転写酵素を用いてこれに対するcDNAを合成する。

【0022】(b) HLA-F cDNAの調製

得られたcDNAを鋳型DNAとし、プライマーにHLA-F遺伝子特異的なデオキシオリゴヌクレオチドを用いてPCR (polymerase chain reaction) 法によってHLA-F cDNAを増幅する(詳細は、J. Immunology, Vol. 149, pp. 668-676 (1992))に記載される。本発明はこれらの文献を引用し、本明細書の内容とする。

【0023】本発明者は癌細胞特異的HLA-F抗原の抗原性に関与するのは、HLA-F抗原α鎖の細胞外ドメインの一部であることを特定している。したがって、HLA-F cDNAとしてはHLA-F抗原α鎖の細胞外ドメインをコードしている部位を増幅することが好ましい。具体的には少なくともHLA-F遺伝子No. 64~No. 885 (配列番号2)を含むHLA-F cDNA、より好ましくはHLA-F遺伝子No. 130~No. 774 (配列番号

3)を含むHLA-F cDNA断片が得られるようにアミノ酸配列を解析し、HLA-F遺伝子の塩基配列と比較して、HLA-F cDNAが得られたかどうかを確認する。

【0024】(c) HLA-Fタンパク質の発現

次に、増幅されたHLA-F cDNAを発現ペプチド、例えばpQE31等にクローニングする。そしてこれを用いて大腸菌等を形質転換し、培養してHLA-Fタンパク質を過剰発現させる。

【0025】(d) 癌細胞特異的HLA-F抗原の調製

／精製

得られたHLA-Fタンパク質産生大腸菌を可溶化し、アミノチートー精製法等で抗原を精製する。このようにして得られる癌細胞特異的HLA-F抗原は、HLA-F遺伝子がコードするHLA-Fタンパク質の断片である。

【0026】発現ペプチドを用いて大腸菌等で発現させたHLA-Fタンパク質には発現ペプチド由来のアミノ酸が余分に付加される場合がある。このような場合は、発現ペプチドとHLA-F cDNAの結合部位にアミノ酸配列特異的タンパク質分解酵素の認識配列をコードする塩基配列を挿入し、精製後に発現したタンパク質の該認識部位をそのアミノ酸配列特異的タンパク質分解酵素で分解することにより、ペプチド由来のアミノ酸を除去することができる。

【0027】アミノ酸配列特異的タンパク質分解酵素としてエントロキナーゼ (Erase) を用いる場合には、発現ペプチドとHLA-F cDNAの結合部位に、エントロキナーゼ認識配列であるAsp-Asp-Asp-Lysをコードする塩基配列として例えば5'-GACGACGACGACGACGACGAC-3'を挿入する。

【0028】アミノ酸配列特異的タンパク質分解酵素としてプロテクター-Xa (Factor Xa) を用いる場合、発現ペプチドとHLA-F cDNAの結合部位にXa認識配列であるIle-Glu-Gly-Argをコードする塩基配列として例えば5'-ATCGAGCGCAGA-3'を挿入する。

【0029】癌細胞特異的HLA-F抗原は、抗原性を有するペプチドを含むものを分画することによって精製する。分画する方法は特に限定されない。例えば、HPLCやFPLC等を用いた液体クロマトグラフィーによる方法、電気泳動による方法等が挙げられる。

【0030】(2) 抗HLA-F抗体の検出方法

抗HLA-F抗体の検出方法は、癌細胞特異的HLA-F抗原に対する免疫反応を利用した方法であれば特に限定されない。具体的には、癌細胞特異的HLA-F抗原の一部または全部を用いて、被験者の体液中の抗HLA-F抗体を検出する。検出する方法は、サンドイッチ法や競合法が例示でき、競合法の場合は、癌細胞特異的HLA-F抗原の一部または全部に特異的に反応する免疫

【特許請求の範囲】

【請求項1】少なくとも配列表の配列番号6のアミノ酸配列を含有する癌細胞特異的HLA-F抗原。

【請求項2】少なくとも配列表の配列番号5のアミノ酸配列を含有する癌細胞特異的HLA-F抗原。

【請求項3】配列表の配列番号1～3のいずれかに記載のDNA配列の一部または全部を発現させて得られることを特徴とする請求項1または2に記載の癌細胞特異的HLA-F抗原。

【請求項4】請求項1～3のいずれかに記載の癌細胞特異的HLA-F抗原をコードするDNA。

【請求項5】配列表の配列番号1～3のいずれかに記載のDNA配列を有する形質転換体から融合蛋白質を発現させ、タンパク質分解酵素で処理して請求項1～3のいずれかに記載のHLA-F抗原を得ることを特徴とする請求項1～3に記載の癌細胞特異的HLA-F抗原の調製方法。

【請求項6】前記タンパク質分解酵素がエンテロキナーゼであることを特徴とする請求項5に記載の癌細胞特異的HLA-F抗原の調製方法。

【請求項7】前記タンパク質分解酵素がファクターXa (Factor Xa)であることを特徴とする請求項5に記載の癌細胞特異的HLA-F抗原の調製方法。

【請求項8】抗原性を有するペプチドを含有するものを分画する工程を含むことを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の癌細胞特異的HLA-F抗原の調製方法。

【請求項9】癌細胞特異的HLA-F抗原の一部または全部を用いて、被験者の体液中の抗HLA-F抗体を検出することを特徴とする癌の診断方法。

【請求項10】癌細胞特異的HLA-F抗原の一部または全部に特異的に反応する免疫対を用いて、被験者の体液中の抗HLA-F抗体と競合反応させて被験者の体液中の抗HLA-F抗体を検出することを特徴とする癌の診断方法。

【請求項11】前記体液が血液であることを特徴とする請求項9または10に記載の癌の診断方法。

【請求項12】被検者の体液を導入する体液導入部と、癌細胞特異的HLA-F抗原の一部または全部を有する免疫反応部とを、少なくとも有することを特徴とする癌の検出体。

【請求項13】請求項12に記載の癌の検出体とこれに用いる検出試薬の少なくとも1つを備えることを特徴とする癌の検出キット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は癌細胞特異的HLA-F抗原、及びそれを用いた癌の診断方法に関し、詳しくは癌細胞特異的HLA-F抗原の生産する新規抗原HLA-F

HLA-F抗原、及びこれら癌細胞特異的HLA-F抗原を用いて免疫反応の結果産生された抗HLA-F抗体の検出を行うことにより、癌細胞の存在を調べる癌の診断方法に関する。

【0002】

【従来の技術】血清等の生体試料を用いたヒトの癌の診断方法として、腫瘍マーカーを測定する方法が開発されている。腫瘍マーカーとしては、例えば肝癌のマーカーであるアルファフェトプロテイン (AFP)、大腸癌のマーカーである癌胎児性抗原 (CEA)、前立腺癌のマーカーである前立腺特異抗原 (PSA) 等がある。腫瘍マーカーに対する高感度の測定方法としては、腫瘍マーカーである物質に対する異種モノクローナル抗体を用いた放射免疫測定法 (RIA)、酵素免疫測定法 (EIA)、蛍光抗体法 (FIA) 等が開発されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】従来の腫瘍マーカーは、ひとつの臓器の癌の診断を主眼とするものであるが、適当なマーカーの存在しない臓器の癌も存在するため、ひろく癌一般の診断に役立つものではない。また従来の腫瘍マーカーは厳密に癌に特異的な物質ではなく、正常生体でもある程度産生されている物質であるため、腫瘍マーカーの産生が微量な初期癌の判定が困難である。さらにこれらの物質は、癌の宿主の免疫反応を惹起しないので、宿主生体の免疫反応による癌の診断に利用することはできない。

【0004】一方、近年の癌免疫学においては黒色腫細胞から同定されたMAGEペプチドが端緒となり、癌抗原ペプチドの同定がさかんに行われている。癌抗原ペプチドは、細胞の癌化に伴って生じた異常タンパク質が抗原提示機構の流れに乗って細胞表面に出現したものであるが、癌化の原因は個々の癌によって異なることから、その抗原性も個々の癌に特異的である。癌一般に共通する癌抗原は見つかっていない。

【0005】生体において、厳密に癌に特異的であり、かつ臓器特異的ではなく産生される物質が存在するならば、その物質は癌一般に共通なマーカーとして使用することができ、癌細胞の存在を調べるための第一次的なスクリーニングに極めて有用であるといえる。

【0006】従って、本発明の目的は、癌細胞が特異的かつ一般的に産生する新規抗原物質を特定し、またこの新規抗原物質に対して産生される抗体を検出することによって、臓器や発癌の原因の違いに関わらず癌細胞の存在を調べる方法を提供することである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者は、マウスの実験癌を用いて生体が本来的に持っている抗癌反応性について研究を行った結果、癌の種類によらず癌一般的な共通抗原性があり、宿主マウスがこの共通抗原性に対して

Phe Leu Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ile Pro Arg Met Glu Pro Arg
 35 40 45
 Glu Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Gln Tyr Trp Glu Trp Thr Thr
 50 55 60
 Gly Tyr Ala Lys Ala Asn Ala Gln Thr Asp Arg Val Ala Leu Arg Asn
 65 70 75 80
 Leu Leu Arg Arg Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
 85 90 95
 Gly Met Asn Gly Cys Asp Met Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
 100 105 110
 Tyr His Gln His Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ser Leu Asn Glu
 115 120 125
 Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Val Ala Gln Ile Thr Gln
 130 135 140
 Arg Phe Tyr Glu Ala Glu Glu Tyr Ala Glu Glu Phe Arg Thr Tyr Leu
 145 150 155 160
 Glu Gly Glu Cys Leu Glu Leu Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
 165 170 175
 Glu Thr Leu Gln Arg Ala Asp Pro Pro Lys Ala His Val Ala His His
 180 185 190
 Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
 195 200 205
 Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Glu Gln
 210 215 220
 Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
 225 230 235 240
 Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
 245 250 255
 Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Gln Pro Leu Ile Leu
 260 265 270
 Arg Trp

[0056]

<:210>; SEQ ID No:6

<:211>; 215

<:212>; PRT

<:213>; human

<:400>; 6

Ile Ala Val Glu Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Leu Arg Phe Asp Ser
 1 5 10 15
 Asp Ala Ala Ile Pro Arg Met Glu Pro Arg Glu Pro Trp Val Glu Gln
 20 25 30
 Glu Gly Pro Gln Tyr Trp Glu Trp Thr Thr Gly Tyr Ala Lys Ala Asn
 35 40 45
 Ala Gln Thr Asp Arg Val Ala Leu Arg Asn Leu Leu Arg Arg Tyr Asn
 50 55 60
 Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln Gly Met Asn Gly Cys Asp
 65 70 75 80
 Met Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly Tyr His Gln His Ala Tyr
 85 90 95